

University of Groningen

Fetal growth restriction

Tanis, Jozijntje Christina

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Tanis, J. C. (2015). *Fetal growth restriction: Prenatal predictors of neonatal and late functional outcome*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 8

English summary

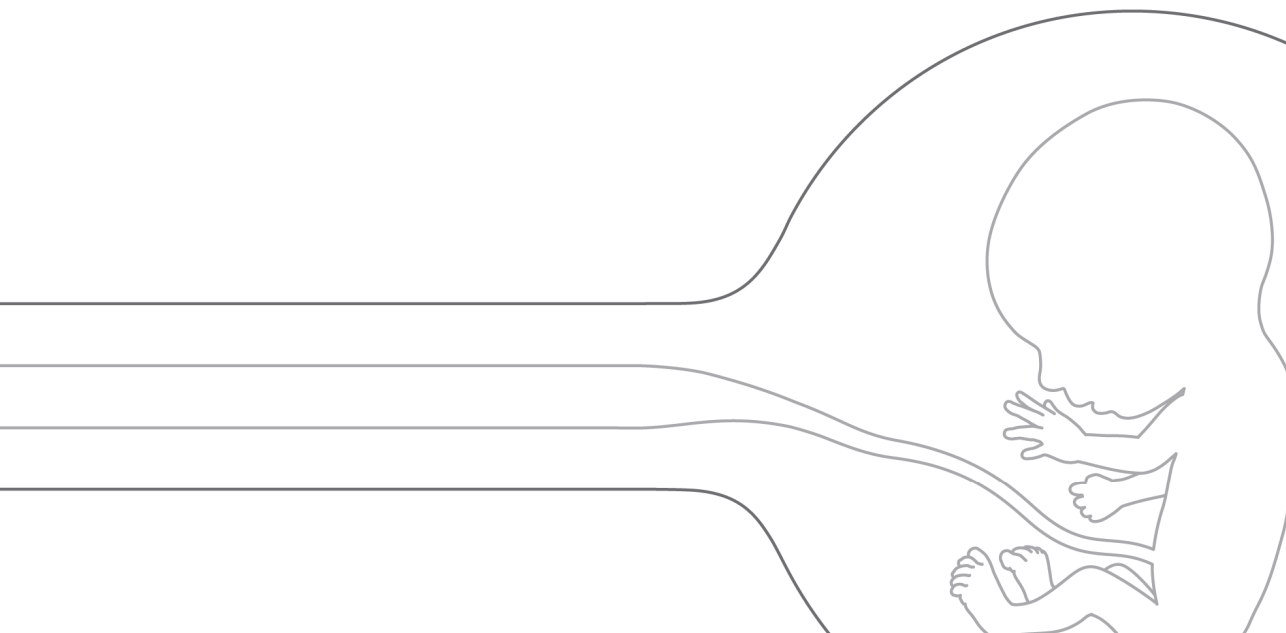
Nederlandse samenvatting

Abbreviations

Dankwoord

Curriculum vitae

List of publications



English summary

Fetal growth restriction (FGR) is an inadequate development of the fetus. Growth is present, but not as much as expected. FGR is often defined as an estimated fetal weight (EFW) below the 10th percentile according to population reference curves. One of the most important causes of FGR is placental pathology, which is associated with perinatal mortality and short-term and long-term morbidity. Please note, growth restricted is not the same as being born preterm; FGR is defined as being small according to gestational age, whereas preterm means being born too early.

This thesis reports on studies investigating the course of FGR from the prenatal period until school age. Our first aim was to study the reliability of prenatal ultrasound measures of the fetal cardiac function in growth restricted fetuses. Our second aim was to compare prenatal Doppler measurements with early and late neonatal circulation and neurological development after FGR. Our third aim was to establish functional outcome at school age of FGR children born very preterm and moderate preterm to full term.

In Part I we report on our study of cardiac function in growth restricted fetuses using prenatal ultrasound. Chapter 2 describes the long axis displacement of the fetal heart (LAD) in FGR, comparing online motion mode (M-mode) with offline four-dimensional spatiotemporal image correlation (STIC). We found that left, right, and septal LAD measured with STIC was reduced in FGR when compared to age-matched controls. A non-significant trend for lower values in FGR was found when using online M-mode. STIC proved better able to detect reduced cardiac motion than online M-mode. Even though several advantages and disadvantages exist for STIC, we recommend implementing STIC in clinical practice for obstetricians managing FGR. It may also be used in case of congenital cardiac defects.

In Part II of this thesis we report on our study of prenatal predictors of neonatal outcome in FGR. In Chapter 3, we describe the association between fetal Doppler parameters and neonatal circulation, measured with near-infrared spectroscopy (NIRS). Fetal Doppler parameters correlated strongly with neonatal NIRS on Days 1 to 3 after birth. Pulsatility index (PI) of the umbilical artery (UA) correlated with renal NIRS and the cerebrorenal NIRS ratio (CRR). Middle cerebral artery (MCA) PI correlated with cerebral NIRS on Days 2 and 3 but not on Day 1. Cerebroplacental ratio (CPR) correlated with CRR. When analyzing early and late FGR separately, associations were strongest in the early FGR group. Thus, low MCA and low CPR, indicating brain sparing before birth, are strongly associated with low CRR after birth, indicating relatively greater blood

volumes to the cerebrum than to the renal region. We speculated that if brain sparing is present in the fetal circulation, this circulatory adaptation persists during the first three days after birth.

In Chapter 4, we present our results on the same group as was reported on in Chapter 3, but in this chapter we described the association between fetal Doppler parameters and the infant's neurological development assessed with general movements (GMs). UA, MCA, and CPR correlated strongly with the motor optimality score (MOS) of GMs on Day 7 after birth, whereas ductus venosus (DV) did not. Doppler measurements did not correlate with MOS at three months post term. Again, brain sparing in particular was strongly associated with GMs of abnormal quality, but only during the first week after birth. The associations had disappeared three months post term. We speculated that, despite normalization of GMs, FGR infants may still be at risk of later cognitive delay and subtle brain dysfunction.

The results presented in Part II demonstrate that prenatal brain sparing persists until three days after birth, and that it is associated with GMs of abnormal quality one week after birth. Therefore, brain sparing may not be as protective as previously thought, but that shortly after birth it contributes to an altered neonatal circulation and neurological manifestation.

In Part III, we described long-term functional consequences at school age of children born small for gestational age (SGA). We refer to them as SGA and not FGR, since we had no prenatal background information such as Doppler measurements. The children we studied in Part III were from different cohorts than the infants studied in Part II. Follow-up consisted of a series of neuropsychological tests in order to determine intelligence quotient (IQ), attention, memory, visuomotor integration, executive functioning, behavior, and motor skills.

In Chapter 5, we present our finding that eight-year-old children born very preterm and SGA had lower scores on performance IQ, selective attention, visual perception, total motor skills and fine motor skills, compared with controls. Other scores, such as total and verbal IQ, memory, visuomotor integration, executive functioning, behavior, ball skills, and balance did not differ between groups. All together, the differences we found were small. This suggests that impaired functioning of very preterm-born SGA children is attributable to their having been born very preterm rather than to being SGA.

In Chapter 6, we present our comparison of moderate preterm and full term born SGA children with controls, who took part in the Longitudinal Preterm Outcome Project, a community-based, prospective cohort study. The outcome of SGA children was similar to that of their peers, except for attention control. Although the IQ of SGA children was three points lower, this difference failed to reach significance. Therefore, at school age, children born SGA have a greater risk of obtaining abnormal test scores on attention

control than controls, independent of gestational age. Even though the impact of these outcomes seems limited, the consequences for school performance deserve our attention.

Strikingly, many neuropsychological test scores in SGA children at school age were comparable with their appropriate for gestational age born peers. Exceptions were attention and, only in very preterm children, performance IQ. We speculated that functional problems due to being born SGA are only temporarily present in a child's cognitive development, and seem to disappear later in life.

The studies reported on in this thesis provide insight into the course of FGR from the prenatal period until school age. In FGR fetuses and infants, we found reduced fetal cardiac motion, neonatal continuation of *brain sparing* and its association with abnormal neurological performance one week after birth. At school age, however, differences in functional outcome between children who experienced growth restriction in utero and controls became small. Based on the findings presented in this thesis, we advocate that medical caregivers should be aware of the consequences of fetal brain sparing, in both fetuses and infants subjected to FGR. Adequate postnatal care from parents and attention by educators may contribute towards further reducing the small differences we observed in functional outcome between SGA children and controls at school age.

Nederlandse samenvatting

Bij foetale groeirestrictie (FGR) is er sprake van onvoldoende ontwikkeling van de foetus. Groei is vaak wel aanwezig, maar blijft achter. FGR wordt meestal gedefinieerd als het geschatte foetale gewicht (*estimated fetal weight*, EFW) onder het 10^{de} percentiel volgens de referentiecurve van de populatie. De belangrijkste oorzaak van FGR is placentapathologie, dat geassocieerd is met perinatale sterfte en ziekte op korte en lange termijn. Er is overigens een verschil tussen FGR en vroeggeboorte: FGR betekent dat de foetus te klein is voor de zwangerschapsduur. Daarbij kan vroeggeboorte optreden maar het is ook mogelijk dat de zwangerschap voldragen wordt.

Dit proefschrift richt zich op FGR en gevolgen daarvan vanaf de prenatale periode tot schoolleeftijd. Het eerste doel was om de betrouwbaarheid van prenatale echometingen van de hartfunctie in de groeivertraagde foetus vast te stellen. Het tweede doel was om echometingen van de bloedsomloop voor de geboorte te vergelijken met vroege en late neonatale uitkomsten: circulatie en neurologie. Het derde doel van dit proefschrift was om de functionele ontwikkeling te bepalen van FGR kinderen die te vroeg en die op tijd geboren zijn.

In deel 1 hebben we cardiale veranderingen door FGR onderzocht met prenatale echoscopie. Hoofdstuk 2 beschrijft de cardiale *longitudinal annular displacement* (LAD) in FGR, waarbij we online *motion mode* (M-mode) vergeleken met offline vierdimensionale *spatiotemporal image correlation* (STIC). Linker, rechter en septaal LAD waren lager in FGR vergeleken met controles met gelijke zwangerschapsduur wanneer gemeten met STIC. Met online M-mode vonden we een niet-significante trend voor lagere LAD in FGR. Daarmee concluderen we dat STIC een beter detectievermogen heeft dan M-mode in het meten van verminderde LAD in FGR. Ondanks het feit dat STIC als methode een aantal nadelen heeft, adviseren we het gebruik van STIC in de dagelijkse praktijk van de perinatoloog. STIC kan zowel voor FGR als mogelijke congenitale hartafwijkingen worden ingezet.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op prenatale voorspellers voor neonatale uitkomst in FGR (deel II). In hoofdstuk 3 beschrijven we de associatie tussen foetale Doppler parameters en neonatale circulatie in FGR, gemeten met *near-infrared spectroscopy* (NIRS). Foetale Doppler parameters waren de eerste drie dagen na de geboorte sterk gecorreleerd met NIRS. De *pulsatility index* (PI) van de arteria umbilicalis (UA) correleerde sterk met renale NIRS en de cerebrorenale NIRS ratio (CRR). De tweede en derde dag na geboorte correleerde de PI van de arteria cerebri media (MCA) met cerebrale NIRS, maar niet de eerste dag postpartum. Cerebroplacentaire ratio

(CPR) correleerde met CRR. Bij het apart analyseren van vroege en late FGR bleek dat de associaties het sterkst waren voor vroege FGR. Op basis van deze bevindingen concluderen we dat een lage MCA en lage CPR, beide wijzend op *brain sparing*, sterk geassocieerd zijn met lage CRR na de geboorte. Dit betekent dat een relatief groter bloedvolume naar de hersenen gaat dan naar de renale regio. Het lijkt er dus op dat bij kinderen met FGR de circulatoire veranderingen van *brain sparing* voor de geboorte tot drie dagen na de geboorte voortduren.

In hoofdstuk 4 presenteren we dezelfde studiegroep als in hoofdstuk 3, maar nu beschrijven we de associatie tussen foetale Doppler parameters en de neurologische ontwikkeling van FGR kinderen na de geboorte. Neurologische ontwikkeling hebben we onderzocht door *general movements* (GMs) te beoordelen. UA, MCA en CPR correleerden sterk met de *motor optimality score* (MOS) van de GMs op dag 7 na de geboorte, maar dit gold niet voor de ductus venosus (DV). MOS drie maanden na de uitgerekende datum correleerde niet meer met de Doppler parameters. Opnieuw is *brain sparing* geassocieerd met neonatale uitkomst, nu met abnormale kwaliteit van de GMs een week na de geboorte. Dit zou kunnen betekenen dat kinderen met FGR en *brain sparing* meer risico lopen op een cognitieve achterstand en milde ontwikkelingsproblemen. Het is namelijk bekend dat bij kinderen met afwijkende neonatale GMs die drie maanden na de uitgerekende datum zijn genormaliseerd, milde ontwikkelingsproblemen vaak voorkomen.

In het derde deel van dit proefschrift beschrijven we de gevolgen op lange termijn voor kinderen die geboren zijn als *small for gestational age* (SGA). We noemen deze groep hier SGA en niet FGR, omdat we geen prenatale informatie hadden zoals Doppler parameters. De kinderen die we onderzocht hebben voor deel III komen uit andere cohorten dan in deel II. Ook de twee hoofdstukken onderling bevatten verschillende studiegroepen. Middels neuropsychologische testen hebben we de volgende functionele uitkomstmaten bepaald: intelligentie quotient (IQ), aandacht, geheugen, visuomotorie integratie, executieve functies, gedrag en motoriek.

In hoofdstuk 5 vonden we dat te vroeg geboren SGA kinderen op 8-jarige leeftijd ten opzichte van te vroeg geboren, maar niet-SGA kinderen lager scoorden op performale IQ, selectieve aandacht, visuele perceptie, totale en fijne motoriek. Andere uitkomstmaten, zoals totaal en verbaal IQ, geheugen, visuomotorie integratie, executieve functies, gedrag, balvaardigheid en balans verschilden niet tussen SGA en controle kinderen. De verschillen die we vonden, waren klein. Dit suggereert dat vroeggeboorte voor de 32^e week meer bijdraagt aan verminderd functioneren op schoolleeftijd dan SGA op zichzelf.

Hoofdstuk 6 gaat in op functionele uitkomst van kinderen die SGA en matig vroeg geboren of op tijd geboren zijn. Dit onderzoek was onderdeel van het *Longitudinal Preterm Outcome Project*, een prospectief cohort onderzoek naar vroeggeboorte.

De uitkomst van SGA kinderen was vergelijkbaar met de controle kinderen. Een uitzondering was aandacht. Hoewel het totaal IQ drie punten lager was in SGA kinderen dan in de controle kinderen, was dit verschil niet significant. We concluderen daarom dat kinderen die matig vroeg of op tijd geboren zijn en SGA zijn, een groter risico hebben om afwijkende test scores te hebben voor aandacht, onafhankelijk van de zwangerschapsduur. De impact van deze uitkomst lijkt beperkt, maar is desalniettemin van belang voor de schoolprestaties en verdient de aandacht van ouders en docenten van SGA kinderen.

Opvallend is dat SGA kinderen op schoolleeftijd bijna vergelijkbare testscores hadden als de controle kinderen. Een uitzondering was aandacht, en alleen in matig te vroeg geboren SGA kinderen ook nog het performale IQ. Het lijkt erop dat SGA alleen tot een bepaalde leeftijd invloed heeft op de functionele uitkomst van kinderen en dat cognitieve problemen toegeschreven aan SGA op den duur weer kunnen verdwijnen.

Dit proefschrift geeft inzicht in het beloop van FGR, geobserveerd van de prenatale periode tot schoolleeftijd. We vonden lagere *long axis displacement* bij FGR foetussen. Indien *brain sparing* prenataal aanwezig is bij FGR lijkt dit zich de eerste drie dagen na de geboorte voort te zetten. Tevens is prenatale *brain sparing* in FGR geassocieerd met afwijkende neurologie een week na de geboorte. Later, op schoolleeftijd, zijn verschillen tussen SGA kinderen en controles echter klein, maar niet verwaarloosbaar. Op basis van dit proefschrift attenderen we obstetrical, kinderartsen en andere medici op de gevolgen van foetale *brain sparing* in FGR, zowel tijdens de zwangerschap als na de geboorte. Ondanks kleine verschillen in functionele uitkomst op schoolleeftijd bij SGA kinderen, moeten ouders en docenten zich bewust zijn van de mogelijke gevolgen van SGA.

Abbreviations

AGA	appropriate for gestational age
AREDF	absent or reversed end-diastolic flow
BMI	body mass index
BPD	bronchopulmonary dysplasia
BW	birth weight
CI	confidence interval
CPR	cerebroplacental ratio
CRR	cerebrorenal ratio
CSR	cerebroplanchnic ratio
DV	ductus venosus
EFW	estimated fetal weight
FGR	fetal growth restriction
FMs	fidgety general movements
FTOE	fractional tissue oxygen extraction
GA	gestational age
GMs	general movements
HC	head circumference
IUGR	intrauterine growth restriction
IQ	intelligence quotient
IVH	intraventricular hemorrhage
LAD	longitudinal annular displacement
M-mode	motion mode
MCA	middle cerebral artery
MOS	motor optimality score
MPT	moderate preterm
NEC	necrotizing enterocolitis
NIRS	near-infrared spectroscopy
OR	odds ratio
PI	pulsatility index
RDS	respiratory distress syndrome
rSO ₂	regional tissue oxygen saturation
SD	standard deviation
SES	socioeconomic status
SGA	small for gestational age
STIC	spatiotemporal image correlation
UA	umbilical artery
UtA	uterine artery
US	ultrasound

Dankwoord

Beste lezer, promoveren doe je niet alleen. Daarom wil ik iedereen bedanken die mij de afgelopen jaren op wat voor manier dan ook geholpen heeft dit proefschrift werkelijkheid te laten worden.

Beste Arie, in 2008 mocht ik als derdejaars student bij jou als professor langskomen. We bespraken de mogelijkheden om naast mijn studie een klein onderzoeksproject te starten. Niet alleen was je enthousiasmerend over de inhoud, je nam de tijd om me de NICU te laten zien en stelde je toegankelijk op. Al snel merkte ik dat ik het onderzoek leuk vond en werd door jou steeds gestimuleerd om verder te gaan. Zo volgde een wetenschappelijke stage en later het MD PhD traject. Je hebt me altijd het volste vertrouwen gegeven en je nodigde mij en de andere studenten uit om op de grote wereldcongressen voor kindergeneeskunde ons onderzoek te presenteren. Arie, jouw vertrouwen, optimisme en inzet heeft mijn promotietraject glans gegeven. Ik heb niet alleen inhoudelijk veel van je geleerd, maar ook van jou als persoon. Dankjewel.

Beste Katia, voor mijn MD PhD traject wilde ik graag vakgroep overstijgend onderzoek doen: bij de obstetrie en neonatologie. Wat was ik blij dat jij onlangs naar Groningen was gekomen en mij wilde begeleiden in het onderzoek naar foetale groeirestrictie. Bij de start van mijn promotieonderzoek maakte jij van de nood een deugd en gaf je mij de ruimte om mij de echoscopie eigen te maken. In een aantal maanden heb ik veel geleerd van jou en je collega's bij de prenatale diagnostiek. Maar niet alleen inhoudelijk heb ik veel van je geleerd. Je hebt zelf een internationale route bewandeld in je carrière en wenste mij dat ook toe. Nog voordat ik er zelf de voordelen van zag, had jij mijn stage in Barcelona al geregeld. Ik ben je daar ontzettend dankbaar voor, omdat het me zowel als wetenschapper en als persoon rijker heeft gemaakt.

Graag wil ik de leden van de leescommissie bedanken voor hun tijd en inzet bij het beoordelen van dit proefschrift: prof. dr. H. Lafeber, prof. dr. S.A. Scherjon en prof. dr. G.H.A. Visser.

Dear doctora Crispi, dear Fatima, thank you for welcoming me with open arms in Barcelona. Professor Gratacos, thank you for giving me the opportunity to work in your well-known research center. Doctora Bannasar, Mar, even after my infinite questions about 4D ultrasound, you kept helping me with a smile, at any time. Of course, all my direct colleagues of the Department of Maternal-Fetal Medicine, thank you for making my time worthwhile in Barcelona. I still long for the lunches and yoga classes we had in

the Helios gardens. Elena and Audrey, thanks for learning me how to take good coffee breaks. In particular, I would like to thank Gülçin, for being my dear friend.

To all ICFOnians: you have made my time in Barcelona worth remembering.

Lieve collega's, lieve medebewoners van de krochten der Triadegebouw. Lamellen dicht, verdieping -1 onder de grond, vreemde geluiden van de boven- en overburen, maar toch. Ik had het niet willen missen. Wat hebben we een lol gehad, daar zo afgezonderd van de bedrijvigheid van wat ik noemde het hoofdgebouw. Een lekkere koffie halen? Daar moesten we tien minuten wandeltijd voor over hebben. Maar vervolgens konden we uren zitten genieten van dat (te dure?) kopje koffie. Dat vervolgens helaas wel eens door de bazen opgemerkt werd.

Michelle, mijn maatje op links, wat heb ik veel met je gelachen, maar ook tranen gedeeld. Je hebt altijd voor me klaar gestaan, meegedacht bij problemen, metingen gedaan en mijn statistische vragen beantwoord. Wat heerlijk dat onze bureaus zo'n wereld van verschil zijn (bij jou status na ontploffing, bij mij neurotische netheid), misschien juist daarom kun je me zo goed de spiegel voorhouden. Janyte, mater familias, east-sider, oprjochte Fries. Wat konden we lekker debatteren over muziek, want laten we wel wezen: over smaak valt niet te twisten. Jij New Kids on the Block, ik Kinderen Voor Kinderen. Tussen die hitjes door kon ook een goed gesprek niet missen. Chris Peter, toen de inwoners van Ten Boer op televisie verschenen in januari 2012 wegens de overstroming, zaten wij dagenlang gekluisterd aan het journaal. Het begin van een gezellig jaar, met uitermate goede vrijdagmiddaghitjes! Anne, nog een east-sider, wat super dat je alsnog de laatste maanden met ons in de kelder door hebt gebracht. Annemiek, waar moet ik beginnen. Vrolijke noot, rasoptimist, sarcast. Maar ook ben je een hele dierbare vriendin van me geworden, met vele ritjes op de racefiets, biertjes voor-tijdens-en-na etenstijd en vele andere wijntjes en Aperol spritz. Nu maar hopen dat we dat allemaal nog tot in den treure kunnen blijven doen en zonder kleerscheuren er vanaf komen. Marrit, mijn evenbeeld. Altijd lollig als we weer eens door elkaar gehaald werden. Nadat je je promotie afgerond had en vertrok uit het Triadegebouw, miste ik onze kloppsignalen via de muur! Elise Roze, bij jou startte ik mijn onderzoek als derdejaars geneeskunde student. Ik kon je altijd de meest basale vragen stellen, die je me vervolgens met plezier uitlegde. Je hebt me destijds nog een stukje enthousiaster gemaakt voor het onderzoek. Andere vrienden en collega's uit het Triadegebouw: Danique, Djoeke, Elise Roze, Elise Verhagen, Esther, Floris-Jan, Karen, Karin, Mark-Jan, Martijn, Menno, Mirthe, Nicole, Nynke, Sara, Sietske, Tjitske en Willemijn wat waren het lekkere taartjes!

Roos en Danique, wat fijn dat jullie het stokje overnamen toen ik co-schappen liep. In het bijzonder wil ik jullie bedanken voor alle ritjes de provincie in om te filmen en weekenddagen en avonden die jullie acuut naar het ziekenhuis zijn gegaan om de metingen te starten. Super! Ook wil ik Annelies, Dyvonne, Janyte, Michelle, Mirthe, Nynke, Sara en Sietske bedanken voor het verzamelen van de data voor mijn proefschrift. Lucia, thank you for your commitment and hours of performing ultrasound for my thesis.

Alle neonatologen en natuurlijk kinderneuropsychologen (Koen en Anne): bedankt voor jullie scherpe aanwijzingen bij de research besprekingen en natuurlijk de ontzettend leuke avonden tijdens de congressen!

Ook wil ik graag alle gynaecologen, arts-assistenten, verloskundigen en echoscopisten van het UMCG bedanken voor de hulp bij het includeren van patiënten. Door jullie samenwerking hebben we deel II van dit proefschrift werkelijkheid kunnen laten worden.

Ina, Ineke, José en Lida, beste research nurses van de gynaecologie, wat ontzettend fijn dat jullie met me meedachten bij het includeren en traceren van patiënten.

Verpleegkundigen van de NICU en K3 in het UMCG, zonder jullie geen metingen! Jullie hebben me geleerd de allerkleinsten met zorg te benaderen en lieten altijd het belang van de kinderen voorop staan.

Joke, Janette en Heidi, wat moest ik zonder jullie. Altijd wisten jullie een gaatje te vinden in de agenda van Arie. Maar nog veel belangrijker, jullie hebben me geholpen om klussen die wel eens veel werk op hadden kunnen leveren, in een handomdraai klaar te spelen. Verder wil ik Jannie Tjassing en Aad van Mourik hartelijk bedankt voor de organisatorische en financiële hulp de afgelopen jaren.

Beste Titia van Wulfften Palthe, onzettend bedankt voor alle hulp bij de correcties van de Engelse teksten. U heeft de manuscripten naar een hoger niveau gebracht.

Graag wil ik alle medewerkers van de Junior Scientific Masterclass bedanken voor het mogelijk maken van mijn MD PhD traject.

Beste Amanda (Gautier Scientific Illustration), je hebt een prachtig en passend ontwerp gemaakt voor de omslag van dit proefschrift. Dankjewel voor je inzet en geduld.

Ouders van alle kinderen die mee hebben gedaan aan de in dit proefschrift vermelde onderzoeken, dankjulliewel voor jullie vertrouwen. Maar ook wil ik de kinderen die ik als foetus, pasgeborene, of jonge scholier heb leren kennen bedanken, voor jullie bijdrage aan de wetenschap.

Laura, lieve Lau, najaar 2008 en we vertrokken naar Berlijn. Studenten bij ISCOMS waren we en we hadden het onderzoek als gemene deler. Dat bleek al gauw het begin van een bijzondere vriendschap. Wat kende je me al goed die koninginnenacht in 2009, waarbij jij wel door had dat ik bestuur van ISCOMS wilde doen. Het werd een onvergetelijk bestuursjaar en daarna voor ons beide de start van een MD PhD traject. We proostten samen op onze toelating, toen wisten we nog niet wat promoveren écht in zou houden. Maar altijd stak je me een hart onder de riem als het onderzoek wéér eens tegenzat. Op 9 december sta je naast me, ik kan me geen dierbaarder paranimf wensen.

Eline, lieve Elie, ook onze vriendschap begon bij ISCOMS. Al snel gingen we samen op reis naar Maleisië, waar we promotie maakten voor ons congres maar vooral ook genoten van het mooie weer. Jij, geen rijbewijs, zou mij (wel een rijbewijs) wel eens scooter leren rijden. Dat hebben we geweten, toen we de lokale politie tegenkwamen. Na ons bestuursjaar werden we officiële maatjes tijdens de junior co-schappen. Hoe hadden ze het zo bedacht. Met blauwe nagellak verschenen wij op practica, waarbij de docent ons wees op onze iatrogene perifere cyanose. Inmiddels ben je ook aan het promoveren, wat maakt dat ik op alle vlakken met je kan sparren. Ik vind het ontzettend fijn dat jij mijn paranimf bent, maar nog fijner dat je mijn vriendin bent.

Lieve Durvina, oudste zus. Als kind al verwonderde ik me over jouw precisie, hoe mooi en netjes je kon kleuren. Je had de liefde en het geduld om mij, met de motoriek van iemand die vier jaar jonger is, bijna net zo mooi te laten kleuren. Nog steeds heb je alles in het leven zo goed voor elkaar en weet je ook vandaag de dag mij te laten groeien. Huib, je bent inmiddels als een broer voor me, en de vader van mijn lieve nichtje en neefje - Katelijne en Jilles. Jullie bieden me altijd een warm thuis, dankjulliewel.

Lieve Rinske, wat konden we het oneens zijn als tieners. Het was dan ook een gok om samen in Groningen geneeskunde te studeren. Maar wat ben ik blij dat we onze studententijd samen hebben doorgebracht. Je bent inmiddels niet alleen mijn zus, maar ook mijn maatje. Als geen ander weet jij me de spiegel voor te houden en me op z'n tijd te wijzen op alle bureaucratische zaken die nog geregeld moeten worden. Ik waardeer je enorm en heb er alle vertrouwen in dat je een goede huisarts wordt.

Lieve papa en mama. Dit proefschrift had er niet gelegen zonder jullie. Al van jongs af aan hebben jullie mij gemotiveerd om op zoek te gaan naar wat ik leuk vind en gestimuleerd om begonnen zaken af te maken. Toen ik jullie het MD PhD traject voorlegde waren jullie gelijk enthousiast en zijn dat tot vandaag gebleven. Ook al hebben jullie een medische achtergrond, de wetenschappelijke wereld is jullie niet altijd even bekend. Desondanks hebben jullie alle kleine en grote stappen in de afgelopen jaren met veel plezier gevolgd en me daarin gesteund. Niet voor niets heb ik jullie dan ook geciteerd: een weloverwogen keuze is een juiste keuze. Dankjulliewel.

Lieve Janny, ik herinner je.

Curriculum vitae

Jozien was born as Jozijntje Christina Tanis on August 16, 1988 in Harlingen, Friesland, The Netherlands. She grew up in Franeker with her parents Klaas en Mintsje and two elder sisters Durvina and Rinske. When she was 12 years old, Jozien started *Voorgezet Wetenschappelijk Onderwijs* at the *Regionale Scholen Gemeenschap Simon Vestdijk* in Harlingen, from which she graduated in 2006. In September of the same year she started studying medicine at the University of Groningen. In 2008, Jozien initiated her research at the Department of Neonatology of the University Medical Center Groningen (UMCG), which subsequently led to admission to the MD PhD programme in 2012. Because of her interest in the field of Obstetrics, she combined her research in this field with Neonatology research. In 2013, she did her medical internships at the Isala hospital in Zwolle. In addition to her PhD, Jozien went to Barcelona, Spain for a research project, in 2014. Next to her studies, she did several extracurricular activities. For instance, she was president of the International Student Congress of (bio)Medical Sciences (ISCOMS) and treasurer of the Groninger Studentenorkest Mira. In December 2015 she has successfully completed both her medical studies and the MD PhD programme. Her wishes are to become a gynecologist.

List of publications

Tanis JC, Nuriddin M, Bennasar M, Martinez JM, Bijmens B, Crispi F, Gratacos E. Cardiac long axis displacement in fetal growth restriction: online versus offline spatiotemporal image correlation (STIC) M-mode. *Submitted*.

van der Laan ME, Roofthoof MTR, Fries MWA, Berger RMF, Schat TE, van Zoonen AGJF, **Tanis JC**, Bos AF, Kooi EMW. Regional tissue oxygenation in relation to echocardiographic parameters of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Provisionally accepted Neonatology*

Tanis JC, Schmitz DM, Boelen MR, Casarella L, van den Berg PP, Bilardo CM, Bos AF. General movements after fetal growth restriction in relation to prenatal Doppler flow patterns. *Provisionally accepted Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*

Tanis JC, Boelen MR, Schmitz DM, Casarella L, van der Laan ME, Bos AF, Bilardo CM. Prenatal Doppler flow patterns and neonatal circulation in early and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstetrics Gynecol* 2015 Sept 11. doi 10.1002/uog.14744

Tanis JC, Van Braeckel KNJA, Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, Reijneveld SA, Bos AF. Functional outcomes at age 7 years of moderate preterm and full term children born small for gestational age. *J Pediatr*. 2015 Mar;166(3):552-558.

Bos AF, Van Braeckel KNJA, Hitzert MM, **Tanis JC**, Roze E. Development of fine motor skills in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Nov;55 Suppl 4:1-4.

Tanis JC, van der Ree MH, Roze E, Huis in 't Veld AE, van den Berg PP, Van Braeckel KNJA, Bos AF. Functional outcome of very preterm-born and small-for-gestational-age children at school age. *Pediatr Res*. 2012 Dec;72(6):641-8.

van der Ree M, **Tanis JC**, Van Braeckel KN, Bos AF, Roze E. Functional impairments at school age of preterm born children with late-onset sepsis. *Early Hum Dev*. 2011 Dec;87(12):821-6.

Roze E, Ta BD, van der Ree MH, **Tanis JC**, van Braeckel KNJA, Hulscher JB, Bos AF. Functional impairments at school age of children with necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation. *Pediatr Res*. 2011 Dec;70(6):619-25.